

COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda vitamin D düzeylerinin hastane yatış süresi ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi: Retrospektif bir çalışma

Evaluation of the relationship between vitamin D levels and length of hospital stay and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study

Hakan Tanrıverdi^{1,*} 

¹Özel Echomar Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

Öz

Amaç: COVID-19 pnömonisi nedeniyle yatarak tedavi gören hastalarda D vitamini düzeylerinin mortalite ve yatış süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: 1 Haziran 2020-31 Aralık 2022 tarihleri arasında COVID 19 tanısıyla yatan toplam 178 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastane yatış süresi ve mortalite ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yatış süresi 8,55±5,6 gündü. Yatış süresi ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ölen hastaların D vitamini düzeyleri, yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (sırasıyla 12,2±7,1 ng/mL ve 17,3±12,2 ng/mL; p<0,05). D vitamini düzeyi normal olan hastalarda mortalite oranı, D vitamini eksikliği ya da yetersizliği olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla %7,7, %14,1 ve %27,1; p=0,025).

Sonuç: D vitamini düzeylerinin, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda mortalite ile ilişkili olabilecek önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pnömoni, D vitamini.

Abstract

Objective: Evaluation of the relationship between vitamin D levels, mortality, and length of hospital stay in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia.

Material and Methods: A total of 178 patients hospitalized with COVID 19 diagnosis between June 1, 2020 and December 31, 2022 were retrospectively included in the study. The relationship between vitamin D levels, length of hospital stay and mortality was evaluated.

Findings: The mean duration of hospitalization for the patients was 8.55±5.6 days. No significant correlation was found between the length of hospital stay and vitamin D levels. Vitamin D levels were significantly lower in patients who died than in patients who survived (12.2±7.1 ng/mL and 17.3±12.2 ng/mL, respectively; p<0.05). The mortality rate was significantly lower in patients with normal vitamin D levels compared to those with vitamin D deficiency or insufficiency (7.7%, 14.1%, and 27.1%, respectively; p=0.025).

Conclusion: We believe that vitamin D levels may be an important parameter associated with mortality in patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID 19, pneumonia, vitamin D.

Giriş

Coronavirus hastalığı (COVID-19) SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu ve sıklıkla solunum sistemini tutan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). İlk olarak Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan COVID-19, yüksek ölüm oranlarıyla kısa zamanda küresel bir salgın haline gelmiş ve dünya genelinde milyonlarca kişinin ölümüne neden olmuştur (2). SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkinliği yüksek kanıt düzeyleriyle gösterilmiş antiviral bir ilaç bulunmadığından, bağışıklık sistemini ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirmeye yönelik stratejilerin, hastalık komplikasyonlarını hafifletmek için etkili olabileceği ileri sürülmektedir (3). Bu durum COVID-19'da destekleyici tedavinin bir parçası olarak vitaminlere olan ilgiyi artırmaktadır (4). COVID-19 salgınının kış aylarında başlaması, yaşlı ve obez bireylerin yanı sıra daha koyu tenli bireylerde ölüm oranlarının daha yüksek olması ve hemen hemen hepsinde düşük D vitamini düzeyinin saptanması, D vitamininin COVID-19 patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmüştü, bazı ülkelerde tedaviye D vitamini eklenmiştir (5). COVID-19 tanısı alan hastalarda D vitamini düzeylerinin COVID-19 tanısı almayan hastalara göre daha düşük olduğu ve bu durumun COVID-19 riskinde artış ile ilişkili olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (4,6–8). D vitamini konsantrasyonunun COVID-19 şiddetiyle ilişkili olduğu (9), D3 vitamini takviyesinin mortalite üzerinde anlamlı düzeyde azaltıcı etki gösterdiği (10), serum D vitamini ve TNF alfa ve IL-6 seviyeleri arasında anlamlı ters ilişki bulunduğunu (11) gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur. D vitamini durumunu en iyi gösteren parametre serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyidir. 25 (OH) vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, genel olarak D vitamininin: 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli, 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul edilmektedir (12,13).

Bu çalışma, COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda, serum D vitamini düzeylerinin yatış süresi ve mortalite ile ilişkisinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

1 Haziran 2020-31 Aralık 2022 tarihleri arasında erişkin pandemi servisi ve erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi görmüş ve çıkış ICD tanısı U07.3, COVID-19 girilmiş olan hastalar, hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı. COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan ve akciğer grafisi ya da toraks bilgisayarlı tomografisinde, pnömoni ile uyumlu görünüm olan ve son 3 ay içinde D vitamini değeri bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. PCR pozitifliği ya da akciğer tutulumu olmayan, son 3 ay içinde D vitamini düzeyi bakılmamış ve yatış süresi 2 günden az olan hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 643 hastanın, 161'i son 3 ay içerisinde serum D vitamini değeri olmadığından, 128'i akciğer tutulumu olmadığından, 98'i PCR negatif olması nedeniyle, 58'i yatış süresi 2 günden az olduğu için, 20 hasta ise mükerrer kayıt olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık gibi demografik verileri ile yatış süresi, prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP) gibi parametreleri kaydedildi. Hastalar hastane içi mortalite durumuna bağlı olarak yaşayan (survivor) ve ölen (non-survivor) hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve D vitamini değerlerinin yatış süresi ve mortalite ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 for Windows programı kullanıldı. Gruplar arası değişkenlerin sıklık ve yüzdelerin karşılaştırılması için χ^2 ve Fisher's exact test kullanıldı. Değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması için Student's t-testi ya da non parametrik Mann-Whitney U-testlerinden uygun olanı kullanıldı. D vitamini düzeyleri ile yatış süresi arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile

değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 64,03 ±18,5 yıl olan

toplam 178 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yatış süresi 8,55±5,6 gündü. Demografik veriler Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların Cinsiyete Göre Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Kadın, n (%) 98 (55)	Erkek, n (%) 80 (45)	Toplam 178	P
Yaş, yıl	63,72±19,8	64,39 ±16,8	64.03±18,5	0,158
D vitamini ng/ml	15,2±9,9	19,1±13,7	16,9±11,6	0,029
Yatış süresi, gün	8,65±14,9	8,42±4,9	8,55±5,66	0,105
Prognoz (Eksitus) n (%)	12 (12,2)	16 (20)	28 (15,7)	0,101
Ek Hastalık Var, n (%)	60 (61,2)	50 (62,5)	110 (61,7)	0,417
Diyabetes Mellitus	26 (26,5)	20 (25)	46 (25,8)	0,477
Kardiyovasküler Hastalık	16 (16,3)	18 (22,5)	34 (19,1)	0,197
KOA	8 (8,1)	9 (11,2)	17 (9,5)	0,328
Hastalıklar	6 (6,1)	5 (6,2)	11 (9,5)	0,605
Hipertansiyon	28 (28,5)	22 (27,5)	50 (28)	0,502

Değerler ortalama ± SS (Standart sapma) olarak verilmiştir.

Hastaların ortalama D vitamini düzeyleri 16,9±11,6 ng/mL olarak bulundu. Kadınlarda D vitamini düzeyleri erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Prognoz ve D vitamini ilişkisi değerlendirildiğinde; ölen hasta grubunda (non-

survivor) D vitamini düzeylerinin yaşayan hasta grubundaki (survivor) D vitamini düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2.Değişkenlerin Mortalite ve Yatış Tipine Göre Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	N (%)	D Vitamini ng/mL	Yaş yıl	PCT ng/mL	Yatış gün gün
Survivor	150 (84,2)	17,3 ±12,2	61,2±18,2	0,11±0,22	7,42±4,8
Eksitus	28 (15,8)	12,2±7,1	78,3±11,7	0,29±0,16	11,15±7,9
P değeri		0,021	0,000	0,037	0,014
Yoğun bakım	34 (19,1)	13,5 ±8,2	75±10,4	0,24 ±0,29	12,9±8,5
Servis	144 (80,9)	17,2±12,2	61,26±19	0,01±0,18	6,81±3,7
P değeri		0,07	0,000	0,007	0,000

Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir. PCT: Prokalsitonin

Yatış süresi ile D vitamini düzeyleri arasında negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük düzeyde bir korelasyon saptandı (Veriler

gösterilmedi). Hastalar D vitamini düzeylerine göre normal (>20 ng/mL), yetersizlik (10-20 ng/mL) ve eksiklik (<10 ng/mL) olarak üç ayrı gruba ayrılarak

yapılan analizlerde hastaların sadece %29,2'sinin D vitamini düzeylerinin yeterli olduğu saptandı. D vitamini düzeyi normal olan hastalarda mortalite oranı, D vitamini yetersiz ya da eksik olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük (sırasıyla %7,7,

%14,1 ve %27,1; p=0,025) (Tablo 3). Ölen hastalarda D vitamini düzeyleri, yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $12,2 \pm 7,1$ ng/mL ve $17,3 \pm 12,2$ ng/mL; p<0,05).

Tablo 3. D Vitamini Düzeyleri ve Mortalite İlişkisi

Akibet		D vitamini grup			Toplam
		Normal >30 ng/mL	Yetersizlik 10-30 ng/mL	Eksiklik <10 ng/mL	
Nonsurvivor	n (%)	4 (14,3) *	11 (39,3)	13 (46,4)	28
Survivor	n (%)	48 (85,8)	67 (60,1)	35 (53,6)	150
Toplam	n (%)	52 (29,2)	78 (43,8)	48 (27)	178

*:D vitamini normal olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı. (p =0,025)

Tartışma

Çalışmamızda hastaların ortalama D vitamini düzeyleri $16,9 \pm 11,6$ ng/mL olarak saptandı. Hastaların sadece %29,2'sinin D vitamini düzeylerinin yeterli (>20 ng/mL) olduğu saptandı. Bir diğer ifade ile hastaların yaklaşık %70'inin, D vitamini düzeyi eksik ya da yetersiz düzeydeydi. Ülkemizde kış mevsiminde ve kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü 391 hastanın incelendiği bir çalışmada (14), D vitamini düzeylerinin ortalaması bizim bulgularımıza oldukça benzer şekilde $16,9 \pm 13,09$ ng/mL bulunmuştur. Ankara'da bir eğitim araştırma hastanesine başvuran hastaların D vitamini düzeylerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise (15) ortalama 25-OH D3 düzeyleri, kadınlarda $24,02 \pm 16,93$ ng/ml, erkeklerde ise $22,76 \pm 8,52$ ng/ml olarak bulunduğu bildirilmiş. Ancak bu çalışmada (15) bizim çalışmamızdan farklı olarak kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

D vitamini eksikliği dünya çapında her yaşta bireyi etkileyen yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında bir milyardan fazla insanın D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Ülkelerin %75'inde yetişkin nüfusun %50'sinden

fazlası D vitamini eksikliğinden muzdariptir. D vitamini durumu, farklı güneş ışığına maruz kalma, diyetle D vitamini alımı ve takviye kullanımı gibi çeşitli nedenlerden dolayı ülkeler arasında oldukça farklılık gösterebilir (16). Yaşlılarda, obez hastalarda, huzurevi sakinlerinde ve hastanede yatan hastalarda D vitamini eksikliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (17). Ülkemizde COVID-19 ve D vitamini ilişkisini değerlendiren yayınlar daha çok derleme şeklindedir (4,18,19). COVID-19 hastalarının D vitamini düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada (5), hastaların ortalama D vitamini düzeyi $20,7 \pm 8,1$ ng/mL olarak bulunmuş ve hastaların sadece %11'inin D vitamini düzeyleri normal olarak tespit edilmiş. Ancak bu çalışmada (5), bizim çalışmamızdan farklı olarak, D vitamini düzeyleri için 30 ng/ml üzeri normal olarak kabul edilmiş.

D vitamini, T helper 1 (Th1) hücre fonksiyonunu baskılayarak, interlekin 6 (IL-6), interferon-gamma (INF- γ)

gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak ve T helper 2 (Th2) hücrelerinden anti-inflamatuvar sitokin salınımını sağlayarak edinsel bağışık yanıtın düzenlenmesinde de rol almaktadır. Böylece

COVID-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınasını ve çoklu organ yetmezliğini önleyebileceği düşünülmektedir (11). D vitamini eksikliği, ARDS'nin temel bir özelliği olan güçlendirilmiş ve kalıcı inflamasyonun hafifletilmesinde önemli bir faktördür. Ayrıca, az sayıda çalışma, özellikle eksikliği doğrulanmış ve aynı zamanda obez, yaşlı, koyu ten dokusu gibi komorbiditelerle ilişkili olan COVID-19 hastalarına yüksek dozda D vitamini verilebileceğini vurgulamıştır (20). Son dönemde yapılan bir çalışmada (21) tek seferlik oral yüksek doz kolekalsiferol verilen hastaların 7. gün sekansiyel organ yetmezlik değerlendirme (SOFA) skoru ve mortalite oranları, plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş.

Çalışmamızda, ölen hastaların ortalama D vitamini değerlerinin yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Ancak hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak düşünüldüğünde yoğun bakıma yatan hastaların D vitamini düzeyleri ile serviste takip edilen hastaların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine yatış süresi ile D vitamini düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bianconi ve arkadaşlarının (22) çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, yoğun bakım ünitesine kabul edilen veya ölen hastalar ile yoğun bakıma kabul edilmeyen/taburcu edilen hastalar arasında serum D vitamini düzeylerinde anlamlı fark saptanmadığı rapor edilmiştir. Yirmi yedi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (23), COVID-19 hastalarındaki vitamin D eksikliğiyle hastalık şiddeti, hastaneye yatış ve mortalite oranları arasında anlamlı ilişki saptandığı bildirilmiştir. Yisak ve arkadaşları da (24), D vitamini eksikliğinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada (25) ise, ileri yaştaki COVID-19 hastalarında D vitamini eksikliği ile hastalık süresinde uzama, akciğer tutulumunda ve ölüm riskinde artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki sonuçların bizim sonuçlarımızdan farklı çıkmasının nedenleri, hasta

popülasyonların farklılığı (örneğin sadece ileri yaş hastaların alınması), sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmış olması, D vitamini normal düzeyleri için farklı eşik değerlerin alınmış olması ya da istatistiksel yöntemlerden (medyan değerlere) bakılmış olması gibi nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, D vitamini düzeyleri normal (>20 ng/mL) olan hastalarda mortalite oranının %7,7 olduğu ve bu oranın D vitamini eksik ($10-20$ ng/mL) ya da yetersiz (<10 ng/mL) olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Bulgularımıza benzer şekilde, doğrulanmış 144 COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada (26), genel mortalite %18 iken, D vitamini düzeyleri 30 ng/mL ve daha yüksek olan hastalarda; D vitamini düzeyleri 30 ng/mL'nin altında olanlarla karşılaştırıldığında daha düşük mortalite oranları saptanmış, sırasıyla %9,2 ve %25,3, ($p=0.02$). Düzeltilmiş çok değişkenli analizlerde, sürekli bir değişken olarak D vitaminin düşük hastane içi mortalite ile bağımsız olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmış. Avrupa ülkelerinin ortalama D vitamin düzeyleri ile COVID 19 vaka sayısı ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir derlemede, D vitamini düzeyleri ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmış (27). 200'den fazla sayıda denegin yer aldığı ve son nokta olarak hastane içi mortalitenin belirlendiği çalışmaların çoğu, düşük serum D vitamini ile artan COVID-19 mortalitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (28).

Çalışmamızda bir diğer bulgu da serum prokalsitonin değerlerinin hem yoğun bakım hem de ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmasıydı. Ancak prokalsitonin değerleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Veriler gösterilmedi). Kumar ve arkadaşlarının (29) yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde; D vitamini eksik ya da yetersiz olan hastalarda hem mortalite oranlarının hem de serum prokalsitonin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı ve bu nedenle prokalsitoninin

COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ve mortaliteyi öngörmede yararlı bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Ventilator ilişkili pnömoni (VİP) gelişen ve vitamin D eksikliği olan 46 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada (30), vitamin D takviyesi verilen grupta serum prokalsitonin değerlerinde plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşme saptanmış ve mortalite oranları da tedavi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Ülkemizde yapılan bir çalışmada (31) ise, D vitamini düzeyi 10 ng/mL altında olan VİP hastalarında mortalite oranları ve serum prokalsitonin değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle, çalışma retrospektif olarak yapıldığı için hastaların D vitamini düzeylerini etkileyebilecek obezite, mevsimsel değişimler, vitamin takviyesi kullanımı gibi kofaktörlerin etkisi değerlendirilemedi. Bütün hastalardan Vitamin D düzeyleri yatış anında bakılmamıştı ve hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre de tam olarak bilinmiyordu. Son olarak, mortalite ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrulamak için yaş, cinsiyet, ek hastalık, obezite gibi değişkenlerin etkisinin kontrol edildiği çok değişkenli regresyon analizi yapılması bulguların daha doğru bir şekilde anlaşılmasına yardımcı olabilirdi. Ancak çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle özellikle ek hastalık, obezite gibi değişkenler tam olarak bilinmediğinden regresyon analizi yapılamadı.

Sonuç olarak, D vitamininin COVID-19 hastalarında daha düşük düzeylerde olduğu, mortalite ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu yönünde pek çok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamız da D vitamini düzeyi yeterli olan hastaların mortalite oranlarının daha düşük olduğunu gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak bu konuda çok daha fazla sayıda hasta içeren, randomize kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması

bulunmamaktadır.

Finansman: Çalışmanın yapılabilmesi için herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

Etik Beyan: Çalışmanın yapılabilmesi için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 24.04.2024 tarihinde 2024/08 sayı numarası ile onay alınmıştır.

Yazar Katkıları: Araştırma fikri: HT.; Çalışmanın tasarımı: HT.; Verilerin toplanması: HT., Verilerin analiz edilmesi: HT.; Çalışma için verilerin yorumlanması: HT; Taslak makalenin yazılması: HT.; Makalenin eleştirel gözle incelenmesi ve Makale son halinin onaylanması: HT.

Kaynakça

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). [İnternet]. 2024. [09.07.2024]. Link: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.
2. Li X, Li T, Wang H. Treatment and prognosis of COVID-19: Current scenario and prospects (Review). Exp Ther Med. 2020;20(6):1–1.
3. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of Influenza and COVID-19. Infections and Deaths. Nutrients. 2020;12(4):988.
4. Ünal O. COVID-19 Tedavisinde Vitamin C ve D. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;28 (COVID-19 Özel sayı): 97–100.
5. Eken Gedik D, Dost Sürücü G. Covid-19 hastalarında serum 25-OH vitamin D3 düzeyleri ve hastalık aktivitesine etkileri: Prospektif kesitsel bir çalışma. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;8(3):181–190.
6. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D

- concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020;14(4):561–565.
7. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2021; 104:58–64.
 8. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). Nutrition. 2020;79–80.
 9. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. Virus Res. 2020;289:198148.
 10. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, C  larier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;204:105771.
 11. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? Clinical Medicine. 2020;20(4):e107–8.
 12. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları   alışma Grubu. T  rkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneęi. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi tanı ve tedavi kılavuzu [  nternet]. 2022. [20.05.2024].
https://file.temd.org.tr/uploads/publications/guides/documents/osteoporoz_mkh2022.pdf?a=1.
 13. South West London ICB. <https://swlimo.southwestlondon.icb.nhs.uk/wp-content/uploads/SWL-Vitamin-D-Guidelines-for-Adults-and-Children.pdf>. Vitamin D Deficiency-Management guidelines for adults and children SWL.
 14. Hekimsoy Z, Din   G, Kafes  iler S, Onur E, G  ven   Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. BMC Public Health. 2010;10(1):782.
 15. U  ar F, Yavuz Taşlıpınar M,   zden Soydaş A,   zcan N. 25-OH Vitamin D Levels in Patients Admitted to Ankara Etlik İhtisas Training and Research Hospital. European Journal of Basic Medical Sciences. 2012 Mar 1;2(1):12–5.
 16. Sooriyaarachchi P, Jeyakumar DT, King N, Jayawardena R. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19. Clin Nutr ESPEN. 2021 Aug;44:372–378.
 17. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. JAMA Netw Open. 2020 Sep 3;3(9):e2019722.
 18. Tuncer Z. Vitamin D ve COVID-19 Enfeksiyonu. Kocatepe Tıp Dergisi. 2021;22:237–240.
 19.   zmen HF,   etin   . D Vitamini ve COVID-19. İstanbul Rumeli   niversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2023;1(2):107–120.
 20. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. Virus Res. 2021;292:198235.
 21. Singh A, Rastogi A, Puri GD, Ganesh V, Naik NB, Kajal K, et al. Therapeutic high-dose vitamin D for vitamin D-deficient severe COVID-19 disease: randomized, double-blind, placebo-controlled study (SHADE-S). J Public Health (Bangkok). 2024; 46(2):256–266.
 22. Bianconi V, Mannarino MR, Figorilli F, Cosentini E, Batori G, Marini E, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its prognostic impact on patients hospitalized with COVID-19. Nutrition. 2021;91–92.
 23. Pereira M, Dantas Damascena A, Galv  o Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(5):1308–1316.
 24. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. Risk Manag Healthc Policy. 2021;14:31–38.
 25. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C,

- Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021; 24;13(3):717.
26. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, Karamanis D, Chamorro-Pareja N, Ognibene J, et al. Vitamin D status is associated with in-hospital mortality and mechanical ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(4):875–886.
27. Karcioğlu L, Çöklü ZH. Avrupa ülkelerinin D vitamini ortalama düzeyleri ile COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki ilişki. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2022; 27(2):127–134.
28. Subramanian S, Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Laird E, et al. Vitamin D and COVID-19—Revisited. *J Intern Med*. 2022; 292(4):604–626.
29. Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022; 17(9):e0272840.
30. Miroliaee AE, Salamzadeh J, Shokouhi S, Fatemi A, Ardehali SH, Hajiesmaeili MR, et al. Effect of vitamin D supplementation on procalcitonin as prognostic biomarker in patients with ventilator associated pneumonia complicated with vitamin D deficiency. *Iran J Pharm Res*. 2017;16(3):1254.
31. Haliloglu M, Bilgili B, Haliloglu O, Yavuz DG, Cinel I. Vitamin D level is associated with mortality predictors in ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(06):567–574.